

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 370 MBq de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida en la fecha y hora de calibración.

La radiactividad total de cada vial monodosis es de 7.400 MBq en la fecha y hora de perfusión. Dado que la concentración radiactiva está establecida a 370 MBq/ml en la fecha y hora de calibración, el volumen de solución se ajusta entre 20,5 ml y 25,0 ml con el fin de proporcionar la cantidad de radiactividad necesaria en la fecha y hora de perfusión.

El lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) tiene un periodo de semidesintegración de 6,647 días. El lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) se desintegra por emisión de radiación  $\beta^-$  dando lugar a Hafnio ( $^{177}\text{Hf}$ ) estable, y la radiación  $\beta^-$  más abundante (79,3 %) tiene una energía máxima de 0,497 MeV. La energía beta media es de aproximadamente 0,13 MeV. Además, emite radiación gamma de baja energía, a 113 keV (6,2 %) y 208 keV (11 %).

### Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 0,14 mmol (equivalentes a 3,2 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Lutathera está indicado en adultos para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos.

### 4.2 Posología y forma de administración

Lutathera solo debe ser administrado por personas autorizadas para manipular radiofármacos en un medio hospitalario (ver sección 6.6) y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

Antes de iniciar el tratamiento con Lutathera, la sobreexpresión de los receptores de la somatostatina en el tejido tumoral se debe confirmar con una prueba de imagen de estos receptores (gammagrafía o tomografía por emisión de positrones [PET]) en la que la captación del tumor sea al menos tan alta como la captación hepática normal (puntuación de captación tumoral  $\geq 2$ ).

## Posología

### *Adultos*

La pauta posológica de Lutathera recomendada en adultos es de 4 perfusiones de 7.400 MBq cada una. El intervalo entre administraciones recomendado es de 8 semanas, pudiéndose ampliar hasta un máximo de 16 semanas en caso de toxicidad modificadora de dosis (TMD) (ver Tabla 5).

Con fines de protección renal, se administrará una solución de aminoácidos durante 4 horas. La perfusión de aminoácidos se iniciará 30 minutos antes de iniciar la perfusión de Lutathera.

### Solución de aminoácidos

La solución de aminoácidos se puede preparar por combinación de varios productos, de conformidad con las buenas prácticas de preparación de medicamentos estériles del hospital y con la composición especificada en la Tabla 1.

**Tabla 1. Composición de la solución de aminoácidos estándar**

Compuesto	Cantidad
Lisina	25 g
Arginina	25 g
Solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %)	1 l

Alternativamente, pueden utilizarse algunas soluciones de aminoácidos comerciales, siempre y cuando se cumpla la especificación descrita en la Tabla 2.

**Tabla 2. Especificación para las soluciones de aminoácidos comerciales**

Característica	Especificación
Contenido en lisina	Entre 18 y 24 g
Contenido en arginina	Entre 18 y 24 g
Volumen	1,5 l a 2,2 l
Osmolaridad	<1.050 mOsmol

Teniendo en cuenta la gran cantidad de aminoácidos y el importante volumen de solución comercial que pueden ser necesarios para cumplir las especificaciones anteriores, las soluciones compuestas se consideran de elección, debido al menor volumen total a perfundir que requieren y a que su osmolaridad es más baja.

### Supervisión del tratamiento

Antes de cada administración, y durante el tratamiento, deben efectuarse pruebas biológicas para reevaluar el estado del paciente y, si es necesario, adaptar el protocolo terapéutico (dosis, intervalo de perfusión, número de perfusiones).

Las pruebas analíticas mínimas que es necesario efectuar antes de cada perfusión son:

- Función hepática (alanina aminotransferasa [ALAT], aspartato aminotransferasa [ASAT], albúmina, bilirrubina)
- Función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina)
- Hematología (Hemoglobina [Hb], recuento leucocitario, recuento plaquetario)

Estas pruebas se efectuarán al menos una vez en las 2 a 4 semanas anteriores a la administración y poco tiempo después de la misma. También se recomienda efectuar estas pruebas cada 4 semanas durante al menos los 3 meses siguientes a la última perfusión de Lutathera, y a continuación cada 6 meses, para poder detectar posibles efectos adversos diferidos (ver sección 4.8). Basándose en los resultados de las pruebas, podría ser necesaria una modificación de dosis.

### Modificaciones de dosis

En algunas circunstancias, puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con Lutathera, ajustar la dosis tras la primera administración o incluso suspender el tratamiento (ver Tabla 3 - Tabla 5 y Figura 1).

**Tabla 3. Criterios de suspensión permanente del tratamiento con Lutathera**

<b>Suspenda las administraciones de Lutathera en los pacientes que hayan experimentado o corran el riesgo de experimentar alguna de las siguientes condiciones durante el tratamiento:</b>
Insuficiencia cardíaca grave (definida como de grado III o IV en la clasificación de la <i>New York Heart Association</i> [NYHA])
Embarazo
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento
Cuando persista o reaparezca un efecto adverso específico de este medicamento, como una hematotoxicidad de grado 3-4 (G3-G4) diferida (ver Tabla 5).

**Tabla 4. Criterios de interrupción temporal del tratamiento con Lutathera**

<b>Interrumpa temporalmente el tratamiento con Lutathera en las siguientes condiciones:</b>	
<b>Criterio</b>	<b>Acción</b>
Aparición de una enfermedad intercurrente (p. ej., infección de vías urinarias), que a juicio del médico podría aumentar los riesgos asociados con la administración de Lutathera.	Interrumpa temporalmente el tratamiento hasta la resolución o estabilización. El tratamiento se puede reanudar una vez se haya resuelto o estabilizado.
Cirugía mayor.	Espera 12 semanas desde la fecha de la cirugía para administrar Lutathera.
Reacciones adversas graves o específicas de Lutathera.	Ver Tabla 5.

**Tabla 5. Instrucciones para las modificaciones de dosis**

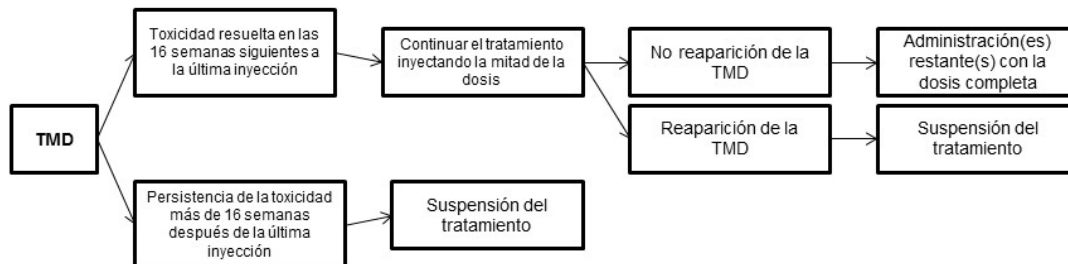
<b>Ajuste la dosis de Lutathera en caso de observar alguna de las siguientes reacciones adversas graves:</b>	
<b>Reacciones adversas graves Criterios de toxicidad modificadora de dosis (TMD)</b>	<b>Acción</b>
Trombocitopenia de grado 2 o superior (CTCAE)**.	1. Interrumpa temporalmente la administración de Lutathera. 2. Controle los parámetros biológicos cada 2 semanas y, si es necesario, tráelos adecuadamente; en caso de insuficiencia renal, se recomienda una buena hidratación, si no existe ninguna contraindicación. a. <b>Si la toxicidad observada continua</b> más de 16 semanas después de la última perfusión, el tratamiento con Lutathera se debe suspender definitivamente. b. <b>Si la toxicidad observada se resuelve</b> en las 16 semanas posteriores a la última infusión, es posible continuar el tratamiento con Lutathera perfundiendo la mitad de la dosis (3.700 MBq)*. 3. Si la mitad de la dosis se tolera bien (es decir, la TMD no reaparece), las administraciones del tratamiento restantes se harán con la dosis
Cualquier toxicidad hematológica de grado 3 o superior (CTCAE)**, excepto la linfopenia.	
Toxicidad renal, definida como un aclaramiento de creatinina estimado <40 ml/min o un incremento del 40 % respecto a la concentración de creatinina inicial, con una disminución del aclaramiento de creatinina superior al 40 %, en comparación con el valor inicial.	
Toxicidad hepática, definida como: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bilirrubinemia &gt;3 veces el límite superior de la normalidad,</li><li>• o hipoalbuminemia &lt;30 g/l con disminución del tiempo de protrombina a &lt;70 %.</li></ul>	
Cualquier otra toxicidad de grado 3 o 4 CTCAE** posiblemente relacionada con Lutathera.	

	completa (es decir, 7.400 MBq); pero, si la TMD reaparece después de administrar la mitad de la dosis, el tratamiento con Lutathera se debe suspender definitivamente.
--	--

\* La perfusión de aminoácidos concomitante siempre se administrará a la dosis completa (ver sección 4.4).

\*\* CTCAE: Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute*

**Figura 1. Esquema de instrucciones para modificaciones de dosis**



### *Poblaciones especiales*

#### Población de edad avanzada

En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. No obstante, como se ha descrito que el riesgo de hematotoxicidad es mayor en pacientes de edad avanzada ( $\geq 70$  años de edad), se recomienda que en esta población se efectúe un estrecho seguimiento que facilite una rápida adaptación de la dosis (TMD).

#### Insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min), por lo que el tratamiento con Lutathera está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3). Como se sabe que este medicamento se excreta en gran medida por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se deben supervisar con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Para información adicional sobre el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal ver Tabla 5 en sección 4.2 y sección 4.4.

#### Insuficiencia hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar a pacientes con insuficiencia hepática, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretida en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que el tratamiento con Lutathera no está recomendado en estos pacientes. Para información adicional sobre el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ver Tabla 5 y ver sección 4.4.

#### Población pediátrica

Lutathera no tiene ningún uso relevante en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de TNE-GEP (excluidos el neuroblastoma, el neuroanglioblastoma y el feocromocitoma).

#### Forma de administración

Lutathera está destinado a su uso por vía intravenosa. Es un radiofármaco listo para usar y para un solo uso.

Lutathera se administrará mediante perfusión intravenosa lenta durante aproximadamente 30 minutos, simultáneamente con una solución de aminoácidos administrada mediante perfusión intravenosa en el brazo contralateral. Este medicamento no debe inyectarse mediante inyección intravenosa rápida. La premedicación con antieméticos se debe inyectar 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos.

El método de perfusión recomendado para la administración de Lutathera es por gravedad. Durante la administración se tomarán las medidas de precaución recomendadas (ver sección 6.6).

Lutathera se debe perfundir directamente desde su envase original. No se debe abrir el vial ni transferir la solución a otro recipiente. Durante la administración solo se emplearán materiales desechables. El medicamento se perfundirá a través de un catéter intravenoso insertado en una vena y de uso exclusivo para su perfusión.

### *Requisitos*

#### Conservación del vial

- Bien en un recipiente de polimetilmetacrilato (PMMA), un recipiente radioprotector transparente que facilita la inspección visual directa del vial,
- o bien en el contenedor plomado en el que se suministra Lutathera.

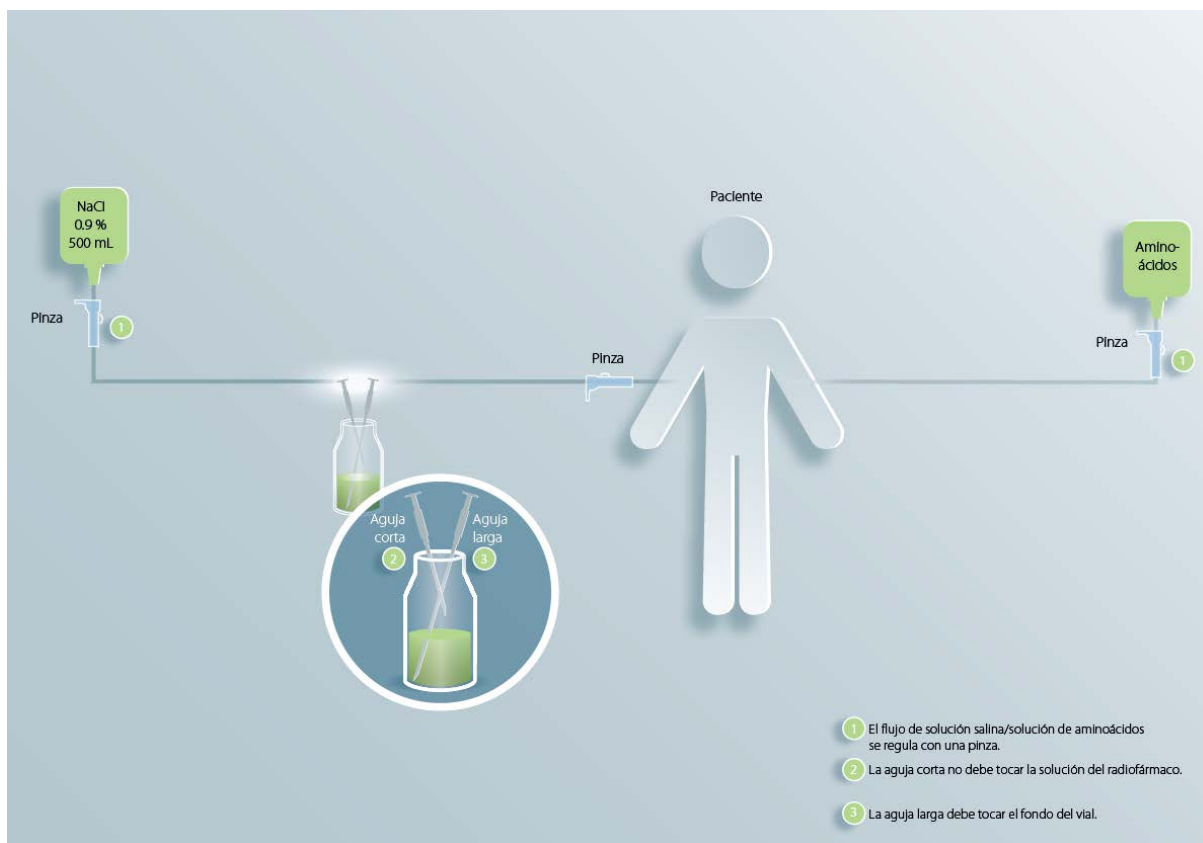
#### Preparación de la sala y el material:

- Sala de administración:
  - El suelo y el mobiliario se deben cubrir con papel de filtro para evitar cualquier contaminación accidental
- Medicamentos a administrar:
  - Un vial de Lutathera
  - Una bolsa (500 ml) de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)
  - Bolsa(s) de solución de aminoácidos
  - Antieméticos
- Materiales y equipo:
  - Dos (2) portasueros
  - Una (1) aguja larga (90 – 100 mm)
  - Una (1) aguja corta
  - Dos (2) equipos de perfusión intravenosa por gravedad con una pinza para regular o detener el flujo (uno para Lutathera y otro para la administración de la solución de aminoácidos)
  - Dos (2) catéteres intravenosos periféricos de plástico
  - Una (1) vía estéril con una pinza para regular o detener el flujo
  - Un par de pinzas (para manipular el vial de Lutathera)
  - Un sistema de medición de radiactividad calibrado y un contador Geiger para monitorizar la radiactividad de Lutathera

#### Procedimiento de conexión del vial de Lutathera a la vía de administración (ver Figura 2)

- Previamente, la vía se cargará con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y luego se conectará al catéter venoso previamente insertado en el brazo del paciente.
- El equipo de perfusión se conectará a la bolsa de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y se precargará abriendo la pinza.
- La aguja corta se debe insertar en el vial de Lutathera, de modo que no toque la solución del radiofármaco. Esto equilibrará la presión, por lo que se reducirá el riesgo de fuga.
- A continuación, la aguja corta se conectará al equipo de perfusión precargado.
- La aguja larga se conectará a la vía precargada y a continuación o se insertará en el vial de Lutathera, de modo que toque el fondo del vial. Esto permitirá la extracción completa de la solución de radiofármaco.
- El flujo de solución del radiofármaco se regulará con la pinza.

**Figura 2. Método de perfusión por gravedad - esquema de conexión de la vía**



***Procedimiento de administración (método por gravedad)***

Durante la perfusión, el flujo de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) incrementa la presión en el vial de Lutathera, facilitando el flujo de Lutathera hacia el catéter insertado en una vena periférica del paciente.

Se recomienda que realizar una estrecha monitorización de las constantes vitales durante la perfusión.

1. Los dos catéteres intravenosos de plástico se insertarán en dos venas periféricas del paciente, uno en cada brazo.
2. Los catéteres se conectarán a los equipos de perfusión (uno para Lutathera y otro para la solución de aminoácidos).
3. La premedicación con antieméticos se debe administrar 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos.
4. La administración de la solución de aminoácidos se debe iniciar 30 minutos antes de la perfusión de Lutathera, con un ritmo de perfusión de 250 a 550 ml/h (dependiendo del tipo de solución). La solución de aminoácidos se debe administrar durante un periodo de 4 horas. Si se emplea una solución comercial, se recomienda que el ritmo de perfusión no sea inferior a 320 ml/h. En caso de náuseas o vómitos intensos durante la perfusión de la solución de aminoácidos, se puede administrar un antiemético de otra clase farmacológica.
5. La radiactividad del vial de Lutathera se medirá inmediatamente antes de la perfusión mediante un sistema de medición de radiactividad calibrado.
6. La perfusión de Lutathera comenzará 30 minutos después del inicio de la perfusión de la solución de aminoácidos, con un ritmo de perfusión de aproximadamente 400 ml/h (el ritmo de perfusión de referencia, que puede adaptarse dependiendo del estado de las venas del paciente). Lutathera se debe administrar durante un periodo de 20 a 30 minutos. La presión intravial se mantendrá constante durante toda la perfusión.

Para iniciar la administración de Lutathera, en primer lugar se abrirá la vía conectada a la vena periférica del paciente y, a continuación, se abrirá el equipo de perfusión conectado a la bolsa de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). La altura del portasueros se ajustará para compensar posibles aumentos o reducciones de presión en el interior del vial. Si es posible,

- deben evitarse los cambios de posición del brazo del paciente (flexión o extensión extremas que podrían producir una compresión de la vena).
7. El flujo de Lutathera del vial al paciente se supervisará durante toda la perfusión. Una vez iniciada la perfusión, se medirá la emisión de radiactividad encima del tórax del paciente con un contador Geiger, para verificar la presencia de Lutathera en el torrente circulatorio. Los controles de emisión de radiactividad posteriores se efectuarán aproximadamente cada 5 minutos, a nivel del tórax del paciente y del vial. Durante la perfusión, la emisión de radiactividad del tórax del paciente debe aumentar gradualmente, mientras que la del vial de Lutathera debe disminuir.
  8. Para garantizar una administración completa, se debe mantener una presión uniforme en el vial de Lutathera. El nivel de solución del vial debe ser constante durante toda la perfusión. Durante la administración, los niveles de solución se controlarán repetidamente, mediante control visual directo cuando se utilice un recipiente de PMMA o con un par de pinzas para manipular el vial cuando se utilice el contenedor plomado de transporte.
  9. La perfusión se debe detener cuando la emisión de radiactividad haya permanecido estable durante algunos minutos (o en dos mediciones consecutivas). Este es el único parámetro empleado para determinar que el procedimiento ha finalizado. El volumen de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) necesario para completar la perfusión puede variar.
  10. La actividad total administrada es igual a la actividad que contenía el vial antes de la perfusión menos la actividad remanente en el vial después de la perfusión. Estas mediciones se deben efectuar utilizando un sistema calibrado.

En la tabla siguiente se muestran los procedimientos requeridos durante el curso del tratamiento con Lutathera cuando se utiliza el método por gravedad:

**Tabla 6. Procedimiento de administración de la solución de aminoácidos antiemética y Lutathera**

Fármacos administrados	Hora de inicio (min)	Ritmo de perfusión (ml/h)	Duración
Antiemético	0	-	Inyección intravenosa rápida
Solución de aminoácidos, preparación extemporánea (1 l) o comercial (1,5 l a 2,2 l)	30	250 – 550 (no <320 ml/h si se emplea una solución comercial)	4 horas
Lutathera con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)	60	400	de 20 a 30 minutos

Para consultar las instrucciones del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para consultar la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Para consultar las recomendaciones en caso de extravasación, ver sección 4.4.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Sospecha o confirmación de embarazo, o imposibilidad de excluir un embarazo (ver sección 4.6)
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min



#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Pacientes que presentan factores de riesgo

Los pacientes que presentan alguna de las condiciones siguientes son más proclives a desarrollar reacciones adversas. Por consiguiente, se recomienda una supervisión más frecuente de estos pacientes durante el tratamiento. En caso de toxicidad modificadora de dosis, ver Tabla 5.

- Anomalías morfológicas del riñón o las vías urinarias
- Incontinencia urinaria
- Insuficiencia renal crónica leve o moderada con aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min
- Quimioterapia previa
- Toxicidad hematológica de grado 2 o superior (CTCAE) antes del tratamiento, excepto la linfopenia
- Metástasis óseas
- Terapias oncológicas radiometabólicas previas con compuestos de  $^{131}\text{I}$  o cualquier otra terapia en la que se utilicen fuentes radiactivas no encapsuladas.
- Antecedentes de otros tumores malignos, excepto si se considera que el paciente ha estado en remisión durante por lo menos 5 años.

Dados el mecanismo de acción y el perfil de tolerabilidad de Lutathera (ver sección 4.8), no se recomienda iniciar el tratamiento en los siguientes casos:

- Radioterapia previa con haz externo y afectación de más del 25 % de la médula ósea;
- Insuficiencia cardíaca grave, definida como de clase III o IV en las clasificación de la NYHA;
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min;
- Alteración de la función hematológica, con Hb  $< 4,9$  mmol/l (8 g/dl), plaquetas  $< 75$  g/l ( $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) o leucocitos  $< 2$  g/l ( $2.000/\text{mm}^3$ ) (excepto la linfopenia);
- Insuficiencia hepática, con bilirrubinemia  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad o albuminemia  $< 30$  g/l y disminución del tiempo de protrombina a  $< 70$  %;
- Pacientes con negatividad del receptor de la somatostatina o lesiones viscerales mixtas (puntuación de captación del tumor  $< 2$ ) en la prueba de imagen del receptor de la somatostatina.

No obstante, si el médico decide iniciar el tratamiento, deberá informar claramente al paciente de los riesgos asociados con la administración de Lutathera. La posología puede adaptarse a discreción del médico, en función del estado del paciente.

##### Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener el efecto terapéutico requerido.

##### Protección renal e insuficiencia renal

Puesto que lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida se elimina casi exclusivamente por vía renal, es imprescindible administrar una solución de aminoácidos concomitante que contenga los aminoácidos L-lisina y L-arginina. La solución de aminoácidos ayudará a reducir la reabsorción de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida en los túbulos proximales, lo que resultará en una reducción significativa de la dosis de radiación que reciba el riñón (ver sección 4.2). Se ha comunicado que cuando la perfusión de aminoácidos concomitante se administra durante un periodo de 4 horas, la reducción media en la exposición a la radiación del riñón es de aproximadamente el 47 %.

En caso de ajuste de la dosis de Lutathera, no está recomendado reducir la cantidad de solución de aminoácidos.

Se debe recomendar a los pacientes a orinar con la mayor frecuencia posible durante la administración de aminoácidos y en las horas siguientes a la administración.

La función renal, determinada a partir de la creatinina sérica y el cálculo del aclaramiento de creatinina, se evaluará al inicio, durante y al menos durante el primer año después del tratamiento (ver sección 4.2).

Para consultar la información sobre el uso en pacientes con insuficiencia renal, ver sección 4.2.

### Insuficiencia hepática

Ya que muchos de los pacientes derivados para tratamiento con lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida tienen metástasis hepáticas, es posible que a menudo se observen alteraciones en la función hepática inicial de estos pacientes. Así, se recomienda realizar controles de ALAT, ASAT, bilirrubina y albúmina séricas durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Para consultar la información sobre el uso en pacientes con insuficiencia hepática, ver sección 4.2.

### Náuseas y vómitos

Para evitar las náuseas y vómitos-relacionados con el tratamiento, se administrará una inyección intravenosa rápida de un medicamento antiemético 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos (ver sección 4.2).

### Uso concomitante de análogos de la somatostatina

El uso concomitante de análogos de la somatostatina no radiactivos puede ser necesario para controlar los síntomas de la enfermedad. Se debe evitar la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada en los 30 días anteriores a la administración de Lutathera. Si es necesario, se puede tratar a los pacientes con análogos de la somatostatina de acción corta durante las 4 semanas anteriores a la administración de Lutathera, hasta 24 horas antes de su administración.

### Función medular ósea y/o alteraciones del hemograma

Debido a la posibilidad de reacciones adversas, se realizarán controles del hemograma al inicio, durante el tratamiento y hasta la resolución de cualquier toxicidad (ver sección 4.2).

### Síndrome mielodisplásico y leucemia aguda

Se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda (LA) de inicio tardío tras el tratamiento con Lutathera (ver sección 4.8), observándose SMD y LA aproximadamente 28 meses (9 - 41) y 55 meses (32 - 125), respectivamente, después de finalizar el tratamiento. La etiología de estas neoplasias mieloides secundarias relacionadas con el tratamiento (NM-t) no se ha aclarado. Se ha sugerido que factores como la edad >70 años, las alteraciones de la función renal, las citopenias iniciales, diversos tratamientos previos, la exposición previa a fármacos quimioterapéuticos (concretamente a fármacos alquilantes) y la radioterapia previa son posibles factores de riesgo y/o predicción del SMD/LA.

### Crisis hormonales

Tras el tratamiento con Lutathera se pueden producir crisis debidas a una liberación excesiva de hormonas o sustancias bioactivas, por lo que en algunos casos se considerará la posibilidad de hospitalizar al paciente durante una noche (p.ej., pacientes con mal control farmacológico de los síntomas) para su observación. En caso de crisis hormonal, se recomiendan los siguientes tratamientos: análogos de la somatostatina intravenosos a dosis altas, líquidos intravenosos, corticoides y corrección de las alteraciones electrolíticas en pacientes con diarrea y/o vómitos.

### Normas de radioprotección

Lutathera siempre se perfundirá a través de un catéter intravenoso de uso exclusivo. Antes y durante la perfusión se comprobará que la posición del catéter sea la adecuada.

El paciente tratado con Lutathera debe permanecer alejado de otras personas durante la administración y hasta que se alcancen los límites de emisión de radiación estipulados por la normativa vigente, habitualmente durante las 4-5 horas siguientes a la administración del medicamento. El médico nuclear determinará el momento en el que el paciente podrá abandonar el área controlada del hospital, es decir, cuándo la exposición a radiaciones de terceros no supera los umbrales reglamentarios.

Se debe recomendar al paciente a orinar tantas veces como sea posible después de la administración de Lutathera. Se instruirá al paciente para que beba una gran cantidad de agua (un vaso cada hora) el día de la perfusión y el día siguiente, para facilitar su eliminación. También se recomendará al paciente a defecar todos los días y a utilizar laxantes, si es necesario. La orina y las heces se desecharán de conformidad con lo previsto por la normativa nacional.

Siempre que la piel del paciente no esté contaminada, como en caso de fuga del sistema de perfusión o de incontinencia urinaria, no se prevé contaminación por radiactividad en la piel ni en la masa del vómito. Sin embargo, se recomienda que cuando se efectúen exámenes convencionales con dispositivos médicos u otros instrumentos que estén en contacto con la piel (p. ej., electrocardiograma (ECG)), se observen las medidas de protección básicas, tales como usar guantes, instalar el material/electrodos antes de iniciar la perfusión del radiofármaco, cambiar el material/electrodos después de la medición y, por último, monitorizar la radiactividad del equipo después de usarlo.

Antes de que el paciente sea dado de alta, el médico nuclear le explicará las reglas y conductas de radioprotección que deberá seguir al interactuar con familiares y otras personas, además de las precauciones generales que debe seguir en sus actividades diarias después del tratamiento (que se explican en el párrafo siguiente y en el prospecto).

El contacto estrecho con otras personas se debe restringir durante los 7 días siguientes a la administración de Lutathera, y el contacto con niños y mujeres embarazadas estará limitado a menos de 15 minutos diarios, guardando una distancia de al menos un metro. Los pacientes deben dormir en una habitación separada durante 7 días, periodo que se ampliará a 15 días en caso de que el paciente conviva con una pareja embarazada o con niños.

#### *Medidas recomendadas en caso de extravasación*

Es necesario utilizar guantes impermeables desechables. La perfusión del medicamento se debe detener de inmediato y se retirará la vía de administración (catéter, etc.). Se informará al médico nuclear y al radiofarmacéutico.

Todos los materiales de administración se conservarán con el objetivo de medir la radiactividad residual y la actividad administrada realmente y, posteriormente, se determinará la dosis absorbida. El área de la extravasación se delimitará con un rotulador indeleble y, si es posible, se tomará una fotografía. También se recomienda registrar la hora de la extravasación y el volumen extravasado estimado.

Para proseguir la perfusión de Lutathera es imprescindible utilizar un catéter nuevo que, a ser posible, se insertará en un acceso venoso en el brazo contralateral.

No puede administrarse ningún otro medicamento en el mismo lado en el que se ha producido la extravasación.

Para acelerar la distribución del medicamento y prevenir su estancamiento en el tejido, se recomienda incrementar el flujo sanguíneo elevando el brazo afectado. Dependiendo del caso, se considerará la posibilidad de aspirar el líquido extravasado, inyectar una solución de lavado de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o aplicar compresas calientes o una almohadilla térmica en la zona de la perfusión para acelerar la vasodilatación.

Los síntomas se deben tratar, especialmente la inflamación y/o dolor. Dependiendo de la situación, el médico nuclear informará al paciente de los riesgos asociados al daño causado por la extravasación, y le asesorará respecto a su posible tratamiento y necesidades de -seguimiento. El área de la extravasación se controlará hasta que el paciente reciba el alta hospitalaria. Dependiendo de la gravedad, el episodio se declarará como reacción adversa.

#### Pacientes con incontinencia urinaria

Durante los 2 días siguientes a la administración de este medicamento, se tomarán precauciones especiales en los pacientes con incontinencia urinaria, para evitar la dispersión de la contaminación radiactiva. Esto incluye la manipulación de todos los materiales posiblemente contaminados con orina.

#### Pacientes con metástasis cerebrales

No se dispone de datos de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales conocidas, por lo que en estos pacientes se debe evaluar el cociente beneficio-riesgo individual.

#### Neoplasias malignas secundarias

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cánceres y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede

conducir a una incidencia más elevada de cáncer y de mutaciones. En todos los casos es necesario garantizar que los riesgos de la exposición a la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

#### Advertencias específicas

Cada dosis de este medicamento contiene hasta 3,5 mmol (81,1 mg) de sodio. Esto se debe tener en cuenta en aquellos pacientes con dietas pobres en sodio.

Para consultar las precauciones sobre el peligro ambiental, ver sección 6.6.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La somatostatina y sus análogos se unen de manera competitiva a los receptores de la somatostatina. Por consiguiente, se evitará la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada en los 30 días anteriores a la administración de este medicamento. Si es necesario, puede tratarse al paciente con análogos de la somatostatina de acción corta durante las 4 semanas anteriores y hasta 24 horas antes de la administración de Lutathera.

Existen indicios de que los corticoides pueden inducir un descenso de los receptores SST2. En consecuencia, como precaución, se evitará la administración repetida de dosis altas de glucocorticoides durante el tratamiento con Lutathera. En los pacientes con antecedentes de uso crónico de glucocorticoides se evaluará cuidadosamente si la expresión del receptor de la somatostatina es suficiente. Se desconoce si existe interacción con los glucocorticoides empleados de manera intermitente para la prevención de las náuseas y vómitos durante la administración de Lutathera. Por consiguiente, deben evitarse los glucocorticoides como tratamiento antiemético preventivo. En caso de que los tratamientos administrados previamente para las náuseas y vómitos sean insuficientes, se puede usar una dosis única de corticoides, siempre y cuando no se administre antes del inicio de la perfusión de Lutathera o en la hora siguiente a su finalización.

La ausencia de inhibición o inducción significativas de enzimas del CYP450 humano, la ausencia de interacciones específicas con la glucoproteína P (transportador de salida) y con los transportadores OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 y BCRP en estudios preclínicos sugiere una baja probabilidad de que Lutathera cause otras interacciones farmacológicas significativas.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el periodo es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiación ionizante (si existiesen). Antes de usar Lutathera, se debe descartar el embarazo mediante una prueba adecuada/validada.

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento con Lutathera y por lo menos los 6 meses siguientes a su finalización, se tomarán las medidas apropiadas para evitar el embarazo. Esto es aplicable a los pacientes de ambos sexos.

#### Embarazo

No se han realizado estudios de función reproductiva en animales con lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida. Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también implican una dosis de radiación para el feto. El uso de Lutathera está contraindicado en caso de embarazo confirmado, sospecha de embarazo o cuando no se ha descartado en embarazo, debido al riesgo asociado a la radiación ionizante (ver sección 4.3).

#### Lactancia

Se desconoce si lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida se excreta en la leche materna.

No se puede excluir un riesgo para el lactante asociado con la radiación ionizante. La lactancia materna se evitará durante el tratamiento con este medicamento. Se debe interrumpir la lactancia si fuera necesario el tratamiento con Lutathera durante el periodo de lactancia.

#### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos de Lutathera sobre la fertilidad de ambos sexos. La radiación ionizante de lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotida podría producir efectos tóxicos temporales en las gónadas femeninas y masculinas. Si el paciente desea tener hijos después del tratamiento, se recomienda realizar una consulta genética. Antes del tratamiento, se puede comentar la posibilidad de crioconservación del esperma u óvulos como opción para los pacientes.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Lutathera sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, antes de conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta el estado general del paciente y los posibles efectos adversos del tratamiento.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Lutathera está basado en los datos conjuntos de pacientes de ensayos clínicos (ensayo de fase III NETTER-1 y pacientes holandeses del ensayo de fase I/II Erasmus), y programas de uso compasivo.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que recibían tratamiento con Lutathera fueron las náuseas y vómitos, que se observaron al inicio de la perfusión en el 58,9 % y el 45,5 % de los pacientes, respectivamente. La causalidad de las náuseas y vómitos se confunde por el efecto emético de la perfusión de aminoácidos concomitante que se administra con fines de protección renal.

Dada la toxicidad para la médula ósea de Lutathera, los efectos adversos más previsibles fueron las toxicidades hematológicas: trombocitopenia (25 %), linfopenia (22,3 %), anemia (13,4 %) y pancitopenia (10,2 %).

Otros efectos adversos notificados muy frecuentemente fueron fatiga (27,7 %) y disminución del apetito (13,4 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se muestran en Tabla 7 por frecuencia y clase de órgano o sistema (COS) MedDRA. Las frecuencias se clasifican del modo siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 7. Frecuencia de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y la farmacovigilancia poscomercialización**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Conjuntivitis Infección de vías respiratorias Cistitis Neumonía Herpes zóster Herpes zóster oftálmico Gripe Infecciones estafilocócicas Bacteriemia estreptocócica
Neoplasias benignas, malignas y no		Citopenia refractaria con displasia multilineaje	Leucemia mieloide aguda Leucemia aguda

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
		(Síndrome mielodisplásico)	Leucemia mielomonocítica aguda
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia <sup>2</sup> Linfopenia <sup>3</sup> Anemia <sup>4</sup> Pancitopenia	Leucopenia <sup>5</sup> Neutropenia <sup>6</sup>	Citopenia refractaria con displasia unilínea Anemia nefrogénica Fallo medular óseo Púrpura trombocitopénica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad
<b>Trastornos endocrinos</b>		Hipotiroidismo secundario	Hipotiroidismo Diabetes mellitus Crisis carcinóide Hiperparatiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	Hiper glucemia Deshidratación Hipomagnesemia Hiponatremia	hipoglucemia Hipernatremia Hipofosfatemia Síndrome de lisis tumoral Hiper calcemia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Acidosis metabólica
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Trastornos del sueño	Ansiedad Alucinaciones Desorientación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareo Disgeusia Cefalea <sup>10</sup> Letargo Síncope	Hormigueo Encefalopatía hepática Parestesia Parosmia Somnolencia Compresión medular espinal
<b>Trastornos oculares</b>			Trastornos oculares
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Vértigo
<b>Trastornos cardíacos</b>		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Fibrilación auricular Palpitaciones Infarto de miocardio Angina de pecho Shock cardiogénico
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión <sup>7</sup> Enrojecimiento Sofocos Hipotensión	Vasodilatación Frialdad periférica Palidez Hipotensión ortostática Flebitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea	Dolor orofaríngeo Derrame pleural Aumento de esputo Sensación de asfixia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos	Distensión abdominal Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dolor en la parte superior del abdomen Dispepsia Gastritis	Sequedad bucal Flatulencia Ascitis Dolor gastrointestinal Estomatitis Rectorragia Malestar abdominal Obstrucción intestinal Colitis Pancreatitis aguda Hemorragia rectal Melena Dolor en la parte inferior del abdomen Hematemesis Ascitis hemorrágica Íleo
<b>Trastornos hepato biliares</b>		Hiperbilirrubinemia <sup>9</sup>	Disminución de enzimas pancreáticas

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
			Daño hepatocelular Colestasis Congestión hepática Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Alopecia	Erupción Sequedad cutánea Hinchazón facial Hiperhidrosis Prurito generalizado
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor musculoesquelético <sup>8</sup> Espasmos musculares	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Daño renal agudo Hematuria Insuficiencia renal Proteinuria	Leucocituria Incontinencia urinaria Disminución de la tasa de filtración glomerular Trastorno renal Insuficiencia prerrenal aguda Deterioro renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga <sup>1</sup>	Reacción en el sitio de la inyección <sup>11</sup> Edema periférico Dolor en el sitio de la administración Escalofríos Enfermedad pseudogripal	Masa en el sitio de la inyección Malestar torácico Dolor torácico Fiebre Malestar Dolor Muerte Sensación de anomalía
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de creatinina sérica Aumento de GGT* Aumento de ALAT** Aumento de ASAT*** Aumento de FA**** sérica	Hipopotasemia Aumento de urea sérica Aumento de hemoglobina glucosilada Disminución del hematocrito Proteinuria Pérdida de peso Aumento de creatinfosfoquinasa sérica Aumento de lactato deshidrogenasa sérica Catecolaminas séricas Aumento de proteína C reactiva
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			Fractura de clavícula
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>		Transfusión	Drenaje de la cavidad abdominal Diálisis Inserción de una sonda gastrointestinal Inserción de un stent Drenaje de un absceso Extracción de médula ósea Polipectomía
<b>Circunstancias sociales</b>			Discapacidad física

<sup>1</sup> Incluye astenia y fatiga

<sup>2</sup> Incluye trombocitopenia y disminución del recuento plaquetario

<sup>3</sup> Incluye linfopenia y disminución del recuento linfocitario

<sup>4</sup> Incluye anemia y disminución de hemoglobina

<sup>5</sup> Incluye leucopenia y disminución del recuento leucocitario

<sup>6</sup> Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos

<sup>7</sup> Incluye hipertensión y crisis hipertensiva

<sup>8</sup> Incluye artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor óseo, dolor de costado, dolor torácico musculoesquelético y dolor de cuello

<sup>9</sup> Incluye aumento de bilirrubina sérica e hiperbilirrubinemia

<sup>10</sup> Incluye cefalea y migraña

<sup>11</sup> Incluye reacción en el sitio de la inyección, hipersensibilidad en el sitio de la inyección, induración en el sitio de la inyección e hinchazón en el sitio de la inyección

\* Aumento de gamma-glutamyl transferasa

\*\* Alanina aminotransferasa

\*\*\* Aspartato aminotransferasa

\*\*\*\* Fosfatasa alcalina

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Toxicidad medular ósea*

Toxicidad medular ósea (mielo/hematotoxicidad) que se manifiesta con reducciones reversibles / transitorias en el hemograma que afecta a todos los linajes (citopenias en todas las combinaciones, es decir, pancitopenia, bicitopenias, monocitopenias aisladas – anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia). A pesar de la importante disminución selectiva de linfocitos B observada, después de la terapia radionuclídica de receptores peptídicos (PRRT) no hay un aumento del porcentaje de complicaciones infecciosas.

Se han comunicado casos de patologías hematológicas irreversibles, es decir, neoplasias sanguíneas premalignas y malignas (es decir, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, respectivamente) después del tratamiento con Lutathera.

#### *Nefrotoxicidad*

Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotida se excreta por vía renal.

La tendencia de deterioro progresivo de la función de filtración glomerular a largo plazo demostrada en estudios clínicos confirma que la nefropatía relacionada con Lutathera es una enfermedad renal crónica que se desarrolla progresivamente durante meses o años después de la exposición. En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, se recomienda realizar una evaluación del cociente beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con Lutathera, para consultar más detalles, ver sección 4.2 (Tabla 3) y sección 4.4. El empleo de Lutathera está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

#### *Crisis hormonales*

En muy pocos casos se han observado crisis hormonales relacionadas con la liberación de sustancias bioactivas (probablemente debidas a la lisis de células del tumor neuroendocrino) que se resolvieron con un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación:

**España:** Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

[www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

La sobredosis es improbable con Lutathera, puesto que este medicamento se suministra como un producto para “una sola dosis” y “listo para usar” que contiene una cantidad de radiactividad predefinida. En caso de sobredosis, es previsible un aumento de la frecuencia de reacciones adversas por radiotoxicidad.

En el caso de la administración de una sobredosis de radiación con Lutathera, la dosis absorbida por el paciente debe reducirse en lo posible aumentando la eliminación del radionúclido del organismo mediante micción frecuente o mediante diuresis forzada y micción frecuente durante las 48 horas siguientes a la perfusión. Es de utilidad estimar la dosis efectiva que se ha aplicado.

Durante las 10 semanas siguientes, cada semana deben realizarse los siguientes controles:

- Monitorización hematológica: leucocitos, plaquetas y hemoglobina
- Monitorización bioquímica: creatinina sérica y glucemia



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos terapéuticos, código ATC: V10XX04

#### Mecanismo de acción

Lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida tiene una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2 (sst2). Se fija a las células malignas que sobreexpresan los receptores sst2.

Lutecio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) es un radionúclido que emite radiación  $\beta^-$  con una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), que es suficiente para destruir las células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas.

#### Efectos farmacodinámicos

A la concentración empleada (unos 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en total, para las formas libre y radiomarcada), el péptido oxodotreotida no ejerce ningún efecto farmacodinámico clínicamente relevante.

#### Eficacia clínica y seguridad

El estudio de fase III NETTER-1 fue un estudio multicéntrico estratificado, abierto, aleatorizado, controlado con comparador y de grupos paralelos en el que se comparó el tratamiento con Lutathera (4 dosis de 7400 MBq cada 8 semanas) administradas de forma conjunta con una solución de aminoácidos más el mejor tratamiento sintomático (TS; octreotida de liberación y acción prolongada [LP] 30 mg cada 4 semanas para el control sintomático, sustituida por octreotida de acción corta en el intervalo de 4 semanas anterior a la administración de Lutathera) con dosis altas de octreotida LP (60 mg cada 4 semanas) en pacientes con tumores carcinoides del intestino medio, positivos al receptor de la somatostatina, progresivos e inoperables. La variable principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1), basándose en la evaluación radiológica independiente. Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión del tumor (TPT), la seguridad y tolerabilidad del medicamento y la calidad de vida (CdV).

Doscientos treinta y un (231) pacientes fueron aleatorizados para recibir Lutathera (n=117) u octreotida LP (n=114). La demografía y las características de los pacientes y de la enfermedad estuvieron muy bien equilibradas entre los grupos, con una mediana de edad de 64 años y un 82,1 % de pacientes de raza blanca en la población general.

En la fecha del análisis estadístico final de la SSP por protocolo (fecha de corte de datos 24 de julio de 2015), el número de progresiones de la enfermedad o muerte confirmadas a nivel central fue de 21 acontecimientos en el grupo de Lutathera y 70 en el grupo de octreotida LP (Tabla 8). La diferencia en la SSP entre los grupos de tratamiento fue significativa ( $p < 0,0001$ ). En la fecha del análisis, no se había alcanzado la mediana de SSP con Lutathera, que con octreotida LP fue de 8,5 meses. El cociente de riesgo (hazard ratio) con Lutathera fue de 0,18 (IC 95 %: 0,11 - 0,29), lo que indica una reducción del 82 % del riesgo de un paciente de progresar o fallecer en tratamiento con Lutathera, en comparación con octreotida LP.

**Tabla 8. SSP observada en el estudio de fase III NETTER-1 en pacientes con tumor carcinóide progresivo del intestino medio - fecha de corte de datos 24 de julio de 2015 (grupo de análisis completo [FAS], N=229)**

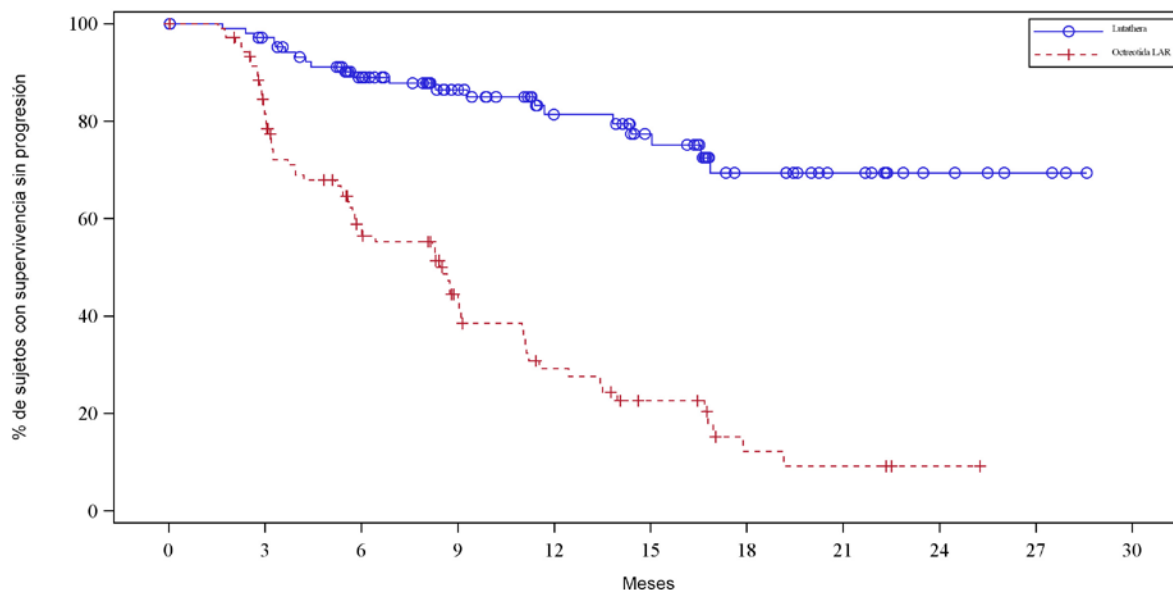
	Tratamiento	
	Lutathera	Octreotida LAR
N	116	113
Pacientes que presentaron acontecimientos	21	70
Pacientes censurados	95	43

Mediana de meses (IC 95 %)	No alcanzada	8,5 (5,8 - 9,1)
Valor de p de la prueba de rangos logarítmicos		<0,0001
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95 %)		0,177 (0,108 - 0,289)

N: número de pacientes, IC: intervalo de confianza.

El gráfico de Kaplan-Meier de la SSP en el grupo de análisis completo (FAS) el la fecha de corte de datos: 24 de julio de 2015 se muestra en Figura 3.

**Figura 3. Curvas de Kaplan Meier de SSP de pacientes con tumor carcinoide progresivo del intestino medio - (Estudio de fase III NETTER-1; FAS, N=229)**



En la fecha de corte de datos del análisis estadístico a posteriori (30 de junio de 2016), el número de progresiones de la enfermedad confirmadas a nivel central o fallecimientos fue de 30 acontecimientos en el grupo de Lutathera y 78 acontecimientos en el grupo de octreotida LP (Tabla 9). Hubo una diferencia significativa ( $p < 0,0001$ ) entre grupos de tratamiento en cuanto a la SSP. La mediana de SSP fue de 28,4 meses con Lutathera mientras que con octreotida LP fue de 8,5 meses. Con Lutathera, el cociente de riesgo (hazard ratio) fue de 0,21 (IC 95 %: 0,14 – 0,33), lo que indica una reducción del 79 % en el riesgo de un paciente de progresar o fallecer con Lutathera, en comparación con octreotida LP.

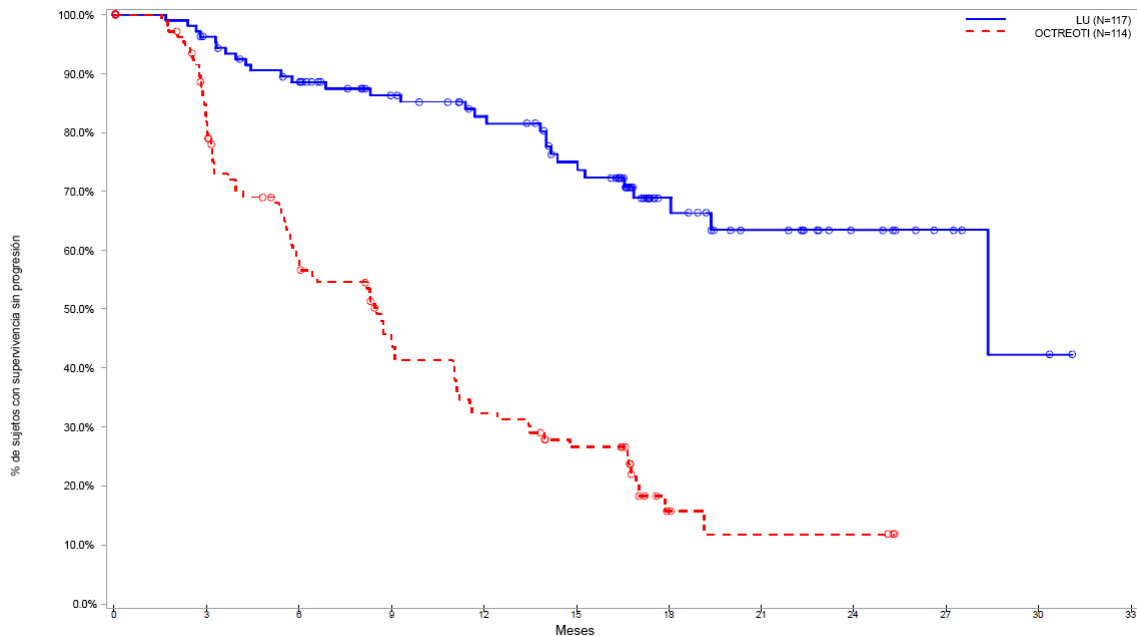
**Tabla 9. SSP observada en el estudio de fase III NETTER-1 en pacientes con tumor carcinoide progresivo del intestino – fecha der corte de datos: 30 de junio de 2016 (grupo de análisis completo (FAS), N=231)**

	Tratamiento	
	Lutathera	Octreotida LP
N	117	114
Pacientes con acontecimientos	30	78
Pacientes censurados	87	36
Mediana meses (IC 95 %)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valor de p en el test de rangos logarítmicos	<0,0001	
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95 %)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: número de pacientes, IC: intervalo de confianza.

El gráfico de Kaplan-Meier de la SSP en el grupo de análisis completo (FAS) en la fecha de corte de datos de 30 de junio de 2016 se muestra en la Figura 4.

**Figura 4. Curvas de Kaplan Meier de la SSP de pacientes con tumor carcinoide progresivo del intestino – fecha de corte de datos 30 de junio de 2016 (NETTER-1 estudio de fase III; FAS, N=231)**



En lo que respecta a la supervivencia global (SG), en la fecha del análisis intermedio (24 de julio de 2015), hubo 17 muertes en el grupo de Lutathera y 31 en el grupo de octreotida LP 60 mg, y el cociente de riesgo (hazard ratio, HR) fue de 0,459 a favor de Lutathera, pero no alcanzó el nivel de significación del análisis intermedio (HR 99,9915% IC: 0,140 - 1,506). La mediana de SG fue de 27,4 meses en el grupo de octreotida LP y en el grupo de Lutathera no se alcanzó. Una actualización que se efectuó alrededor de un año más tarde (30 de junio de 2016) mostró una tendencia similar, con 28 muertes en el grupo de Lutathera y 43 en el grupo de octreotida LP 60 mg, un HR de 0,536 y una mediana de SG de 27,4 meses en el grupo de octreotida LP y que en el grupo de Lutathera todavía no se ha alcanzado. Se prevé efectuar el análisis final de la SG cuando se hayan acumulado 158 muertes.

La Calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) se evaluó mediante el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) (instrumento genérico) y su módulo para tumores neuroendocrinos (EORTC QLQ-GI.NET-21). Los resultados indican una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud general hasta la semana 84, de los pacientes en tratamiento con Lutathera en comparación con los pacientes del grupo de Octreotida LAR.

El estudio de fase I/II Erasmus fue un estudio unicéntrico, abierto y de un solo grupo para evaluar la eficacia de Lutathera (7.400 MBq administrados 4 veces, cada 8 semanas) administrado de forma conjunta con una solución de aminoácidos a pacientes con tumores positivos al receptor de la somatostatina. La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 58,4 años. La mayoría de pacientes eran holandeses (811), y los restantes (403) eran residentes de varios países europeos y no europeos. El análisis principal se ha llevado a cabo en 811 pacientes holandeses con diferentes tipos de tumores positivos al receptor de la somatostatina. La TRO (incluidas la respuesta completa (RC) y la respuesta parcial (RP) de acuerdo a los criterios RECIST) y la duración de la respuesta (DR) en la población holandesa con TNE gastroenteropancreáticos (GEP) y bronquiales (360 pacientes) y por tipo de tumor se presentan en la Tabla 10.

**Tabla 10. Mejor respuesta, TRO y DR en el estudio de fase I/II Erasmus en pacientes holandeses con TNE GEP y bronquiales – (FAS, N=360)**

Tipo de tumor	N	RC		RP		EE		TRO		DR (meses)				
		n	%	n	%	N	%	n	%	IC 95 %	Mediana	IC 95 %		
Todos*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronquial	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pancreático	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Intestino anterior**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Intestino medio	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Intestino posterior	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial; EE = enfermedad estable; TRO = Tasa de respuesta objetiva (RC+RP); DR = Duración de la respuesta

\* Incluye intestino anterior, intestino medio e intestino posterior; \*\* NET del intestino anterior no bronquiales ni pancreáticos

Las medianas generales de SSP y SG en la población holandesa con NET GEP y bronquiales (360 pacientes) y por tipo de tumor se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11. SSP y SG observadas en el estudio de fase I/II en pacientes holandeses con NET GEP y bronquiales – (FAS, N=360)**

	N	SSP			SG		
		Tiempo (meses)			Tiempo (meses)		
		Mediana	IC 95 %		Mediana	IC 95 %	
Todos*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronquial	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreático	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestino anterior**	12	43,9	10,9			21,3	
Intestino medio	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestino posterior	13	29,4	18,9	35,0			

SSP = Supervivencia sin progresión; SG = Supervivencia global

\* Incluye intestino anterior, intestino medio e intestino posterior; \*\* NET del intestino anterior no bronquiales ni pancreáticos

En el estudio de fase I/II Erasmus 188 pacientes (52 %) recibieron y 172 (48 %) no recibieron octreotida LP concomitante durante el tratamiento con Lutathera. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SSP entre el subgrupo de pacientes que no recibió octreotida LP (25,5 meses [IC 95 % 22,8-30,6]), en comparación con el subgrupo que recibió tratamiento concomitante con octreotida LP (30,9 meses [IC 95 % 25,6-34,8])( $p = 0,747$ ).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios de Lutathera en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de TNE-GEP (excluidos el neuroblastoma, el neuroganglioblastoma y el feocromocitoma). Ver sección 4.2.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El medicamento se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad es completa e inmediata.

### Captación en los órganos

Cuatro horas después de su administración, el patrón de distribución de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida muestra una rápida captación en los riñones, las lesiones tumorales, el hígado y el bazo, y en algunos

pacientes en la hipófisis y el tiroides. La administración de forma conjunta de una solución de aminoácidos disminuye la captación renal, mejorando la eliminación de la radiactividad (ver sección 4.4). Estudios de biodistribución han mostrado que lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida es eliminado rápidamente de la sangre.

En un análisis en plasma humano que se efectuó para determinar el alcance la unión a proteínas plasmáticas del compuesto no radiactivo (lutecio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotida) se demostró que alrededor del 50 % del compuesto está unido a proteínas plasmáticas.

No se ha observado transquelación de lutecio proveniente de lutecio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotida en proteínas séricas.

### Biotransformación

El análisis de muestras de orina de 20 pacientes incluidos en el subestudio de dosimetría, farmacocinética y ECG del estudio de fase III NETTER-1 evidenció que lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida se metaboliza poco y se excreta principalmente por vía renal, como compuesto intacto.

Los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) efectuados en muestras de orina recogidas hasta 48 horas después de la perfusión mostraron una pureza radioquímica de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida de casi el 100 % en la mayoría de las muestras analizadas (siendo el valor de pureza radioquímica más bajo superior al 92 %), lo que es indicativo de que el compuesto se elimina en orina, principalmente como compuesto intacto.

Esta evidencia confirma lo que ya se había observado en el estudio de fase I/II Erasmus, en el que un análisis de HPLC de una muestra de orina recogida 1 hora después de la administración de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida de un paciente que había recibido 1,85 MBq de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida indicó que la porción principal (91 %) se excretaba sin cambios.

Estos resultados están respaldados por datos *in vitro* del metabolismo en hepatocitos humanos, en los que no se observó degradación metabólica de lutecio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotida.

### Eliminación

De acuerdo a los datos recabados en los estudios de fase I/II Erasmus y de fase III NETTER-1, lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida es excretado principalmente por vía renal: en las 24 y 48 horas siguientes a la administración, aproximadamente el 60 % y el 65 % del medicamento, respectivamente, se excretan en orina.

### Población de edad avanzada:

No se ha establecido el perfil farmacocinético en pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años). No se dispone de datos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios toxicológicos realizados con ratas han demostrado que una única inyección intravenosa de hasta 4.550 MBq/kg se toleró bien, sin observarse ninguna muerte. Cuando se probó el compuesto frío (lutecio ( $^{175}\text{Lu}$ ) oxodotreotida no radioactivo) administrado mediante una única inyección intravenosa a ratas y perros, a dosis de hasta 20.000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (ratas) y 3.200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (perros), el compuesto fue bien tolerado en ambas especies y no se observó ninguna muerte. Con cuatro administraciones repetidas, una vez cada 2 semanas, de 1.250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  del compuesto no radiactivo en ratas y 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en perros, no se observó toxicidad. Este medicamento no está destinado a su administración regular o continua.

No se han realizado estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad a largo plazo.

Los datos preclínicos del compuesto frío (lutecio no radiactivo [ $^{175}\text{Lu}$ ] oxodotreotida) basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad no han revelado ningún riesgo especial para el ser humano.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido acético

Acetato sódico

Ácido gentísico  
Ácido ascórbico  
Ácido pentético  
Cloruro sódico  
Hidróxido sódico  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 4.2.

## **6.3 Periodo de validez**

72 horas desde la fecha y hora de calibración.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).  
El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio tipo I incoloro y transparente, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo y sellado de aluminio.

Un vial contiene un volumen variable de 20,5 a 25,0 ml de solución, que corresponde a una actividad de 7.400 MBq en la fecha y hora de perfusión.

El vial está dentro de un contenedor plomado como blindaje protector.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Para un solo uso.

### Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan los requisitos tanto de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas apropiadas.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se compromete la integridad del contenedor y del vial, el producto no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado. Es necesario usar guantes impermeables y técnicas asépticas apropiadas cuando se manipule el medicamento.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

Las tasas de dosis en superficie y la dosis acumulada dependen de muchos factores. Las mediciones en las instalaciones y durante el trabajo son fundamentales y deben realizarse para una determinación más precisa e instructiva de la dosis de radiación total que recibe el personal. Se aconseja al personal sanitario que limite el tiempo de contacto estrecho con los pacientes a los que se les ha inyectado Lutathera. Se recomienda el uso de sistemas de monitorización por televisión para supervisar a los pacientes. Debido al periodo de semidesintegración de  $^{177}\text{Lu}$  se recomienda especialmente evitar la contaminación interna. Es obligatorio emplear guantes protectores de alta calidad (látex/nitrilo) para evitar el tener contacto directo con el radiofármaco (vial/jeringuilla). Para minimizar la exposición a la radiación siga siempre los principios de tiempo, distancia y blindaje (reduciendo la manipulación del vial y utilizando el material suministrado por el fabricante).

Es probable que esta preparación resulte en una dosis de radiación relativamente alta para la mayoría de pacientes. La administración de 7.400 MBq puede suponer un riesgo medioambiental importante. Esto puede ser motivo de preocupación para los familiares más próximos de las personas que se someten al tratamiento o para el público en general, dependiendo del nivel de actividad administrada, por consiguiente, se deben seguir las normas de radioprotección (sección 4.4). Deben adoptarse las precauciones apropiadas conforme a la legislación nacional en relación a la actividad eliminada por los pacientes con el fin de evitar cualquier contaminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint-Genis-Pouilly  
Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1226/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26/septiembre/2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

## **11. DOSIMETRÍA**

En evaluaciones dosimétricas de la radiación efectuadas en ensayos clínicos se obtuvieron las siguientes conclusiones respecto al tratamiento con Lutathera:

- El órgano crítico es la médula ósea. Sin embargo, con la dosis acumulativa recomendada de Lutathera de 29.600 MBq (4 administraciones de 7.400 MBq), en el estudio de fase I/II Erasmus y el estudio de fase III NETTER-1 no se observaron correlaciones entre la toxicidad hematológica y la radiactividad total administrada o la dosis absorbida en la médula ósea.

- El riñón no es un órgano crítico si concomitantemente se administra una perfusión de una solución de aminoácidos apropiada.

En general, los resultados de los análisis dosimétricos efectuados en el subestudio de dosimetría del estudio de fase III NETTER-1 y en el estudio de fase I/II Erasmus son concordantes e indican que la pauta posológica de Lutathera (4 administraciones de 7.400 MBq) es segura.

**Tabla 12. Estimaciones de dosis absorbidas de lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotida en el estudio de fase III NETTER-1 (Producción Olinda)**

Órgano	Dosis absorbida por el órgano (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	EE
Glándulas adrenales	0,04	0,02
Cerebro	0,03	0,02
Mamas	0,03	0,01
Pared de la vesícula biliar	0,04	0,02
Pared del intestino delgado descendente	0,03	0,02
Intestino delgado	0,03	0,02
Pared del estómago	0,03	0,02
Pared del intestino delgado ascendente	0,03	0,02
Pared del corazón	0,03	0,02
Riñones	0,65	0,29
Hígado	0,49	0,62
Pulmones	0,03	0,01
Músculo	0,03	0,02
Ovarios**	0,03	0,01
Páncreas	0,04	0,02
Médula roja	0,03	0,03
Células osteogénicas	0,15	0,27
Piel	0,03	0,01
Bazo	0,85	0,80
Testículos*	0,03	0,02
Timo	0,03	0,02
Tiroides	0,03	0,02
Pared de la vejiga urinaria	0,45	0,18
Útero**	0,03	0,01
Todo el organismo	0,05	0,03

\*n=11 (solo pacientes varones)

\*\*n=9 (solo pacientes mujeres)

Las dosis de radiación para órganos específicos, que pueden no ser órganos diana del tratamiento, pueden estar influenciadas significativamente por cambios psicopatológicos inducidos por el proceso patológico. Esto se debe tener en cuenta cuando se utilice la siguiente información.



## 12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

### Control de calidad

Antes de su uso, se inspeccionarán visualmente los posibles daños o contaminación de la solución, y solo se usarán soluciones transparentes y libres partículas visibles. La inspección visual debe efectuarse bajo una pantalla blindada con fines de radioprotección. El vial no se debe abrir.

Si en cualquier momento de la preparación de este producto se compromete la integridad de este vial, el producto no debe utilizarse.

La cantidad de radiactividad del vial se debe medir antes de la perfusión mediante un sistema de calibración de radiactividad apropiado para confirmar que, en el momento de la perfusión, la cantidad real de radiactividad que se administrará es igual a la cantidad planeada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local (ver sección 6.6).

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.  
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3  
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina  
50100 Zaragoza  
España

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Via Piero Maroncelli 40/42  
47014  
Meldola (FC)  
Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Via Ribes 5  
10010  
Colleretto Giacosa (TO)  
Italia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• - Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Lutathera en cada uno de los Estados Miembros, el titular de la autorización de comercialización (TAC) acordará con la autoridad competente nacional el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo del programa informativo es incrementar el conocimiento de los pacientes del riesgo de radiotoxicidad por exposición laboral o exposición inadvertida al tratamiento con el radionúclido de receptores peptídicos, y proporcionar información relativa a las precauciones que es necesario tomar para limitar la exposición innecesaria de los propios pacientes y de las personas que están a su alrededor.

En cada Estado Miembro en el que se comercialice Lutathera, el TAC garantizará que todos los pacientes/cuidadores a los que se prevea administrar Lutathera tengan acceso a/reciban material educativo para el paciente, que incluya:

- El prospecto
- La guía del paciente

**La guía del paciente** comprenderá los siguientes elementos clave:

- Breve introducción al tratamiento y el procedimiento de administración
- Información relativa a las precauciones que el paciente deben tomar antes, durante y después del procedimiento de administración, en el hospital y en su domicilio, para limitar la exposición innecesaria a radiaciones del propio paciente y de su entorno.
- Información sobre la posibilidad de que la PRRT produzca efectos secundarios graves durante o después del tratamiento y el deber de notificar al médico cualquier efecto secundario.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CONTENEDOR DE BLINDAJE DE PLOMO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión  
lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un ml contiene 370 MBq de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida en el momento de la calibración.  
Concentración radiactiva en el momento de calibración: 370 MBq/ml - {DD MM AAAA hh:mm UTC}

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Ácido acético, acetato sódico, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido pentético, cloruro sódico inyectable de 9 mg/ml, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables. **Para mayor información consultar el prospecto.**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión  
N.º de viales: {X}  
Volumen: {Y} ml  
Actividad en el momento de la perfusión: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vial para una sola dosis.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para uso intravenoso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**



**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {DD MM AAAA hh:mm UTC}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el envase original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo).

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel,  
01630 Saint-Genis-Pouilly  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1226/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.



**17. IDENTIFICADOR EXCLUSIVO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR EXCLUSIVO - DATOS LEGIBLES DE FORMA HUMANA**

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión  
lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretotida  
Para uso intravenoso

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vial para una sola dosis.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {DD MM AAAA hh:mm UTC}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

N.º de viales: {X}  
Volumen: {Y} ml  
Concentración radiactiva en el momento de calibración: 370 MBq/ml - {DD MM AAAA hh:mm UTC}  
Actividad en el momento de la perfusión: {Z} MBq - {DD/MM/AAAA hh:mm UTC}

**6. OTROS**



**Fabricante**

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.  
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3  
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina  
50100 Zaragoza  
España

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Via Piero Maroncelli 40/42  
47014

Meldola (FC)  
Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Via Ribes 5  
10010  
Colleretto Giacosa (TO)  
Italia

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el usuario

### Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos secundarios.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico nuclear que supervisará el procedimiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico nuclear, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Lutathera y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lutathera
3. Cómo usar Lutathera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lutathera
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Lutathera y para qué se utiliza

Lutathera es un radiofármaco que se emplea para el tratamiento de ciertos tumores (tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos), que no se pueden eliminar completamente del organismo mediante la cirugía, se han diseminado por el organismo (metastásicos) o han dejado de responder al tratamiento actual. Es necesario que el tumor tenga receptores de la somatostatina en la superficie de sus células para que el medicamento sea eficaz. Lutathera se une a estos receptores y emite radiactividad directamente en las células tumorales, causando su muerte.

El uso de Lutathera implica la exposición a cierta cantidad de radiactividad. Su médico y el médico nuclear han considerado que el beneficio clínico que usted obtendrá del procedimiento con el radiofármaco supera el riesgo de la radiación.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lutathera

##### No use Lutathera

- si es alérgico a lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotida o a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está embarazada
- si sufre una alteración grave de los riñones

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Lutathera ya que puede producir:

- un cáncer de sangre secundario (síndrome mielodisplásico o leucemia aguda), que en raros casos pueden aparecer varios años después de haber finalizado el tratamiento con Lutathera.

Tenga especial cuidado con Lutathera

- si tiene algún problema de desarrollo del riñón o las vías urinarias
- si sufre incontinencia urinaria

- si tiene insuficiencia renal crónica leve o moderada
- si previamente ha recibido tratamiento anticanceroso (quimioterapia)
- si tiene alguna alteración leve del hemograma
- si tiene metástasis óseas
- si previamente ha recibido tratamiento con radionúclidos
- si ha tenido un cáncer de otro tipo en los 5 últimos años

A menos que su médico haya considerado que el beneficio clínico del tratamiento supera los posibles riesgos, no se le administrará este medicamento:

- si previamente ha recibido radioterapia externa en más del 25 % de la médula ósea
- si sufre una alteración grave del corazón
- si sufre una alteración grave del hemograma
- si sufre una alteración grave del hígado
- si parece que su tumor no tiene un número suficiente de receptores de la somatostatina

### **Niños y adolescentes**

La seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años aún no se han establecido. Hable con su médico nuclear si tiene menos de 18 años de edad.

### **Uso de Lutathera con otros medicamentos**

Informe a su médico nuclear si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los análogos de la somatostatina, glucocorticoides (llamados también corticoides), debido a que pueden interferir con su tratamiento. Si está tomando análogos de la somatostatina es posible que se le solicite que suspenda el tratamiento durante un corto periodo de tiempo.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico nuclear antes de utilizar este medicamento.

Lutathera está contraindicado en mujeres embarazadas. La lactancia materna debe evitarse durante el tratamiento con este medicamento. Si es necesario el tratamiento con Lutathera durante la lactancia, la madre no seguirá dando el pecho al niño.

Debe informar al médico nuclear antes de la administración de Lutathera si hay alguna posibilidad de que pueda estar embarazada, si presenta un retraso en el periodo o si está en periodo de lactancia. En caso de duda, es importante que consulte al médico nuclear que supervisará el procedimiento.

Durante el tratamiento con Lutathera y por lo menos los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento, se tomarán medidas apropiadas para evitar el embarazo. Esto es aplicable a los pacientes de ambos sexos.

### **Fertilidad**

Las radiaciones ionizantes del medicamento podrían disminuir su fertilidad. Si desea tener hijos después del tratamiento, se recomienda que realice una consulta genética. Antes del tratamiento, se le podría ofrecer la posibilidad de crioconservar el esperma o los óvulos.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se considera improbable que Lutathera afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al evaluar esta capacidad antes de conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta su estado general y los posibles efectos adversos del tratamiento.

### **Lutathera contiene sodio**

Este medicamento contiene 0,14 mmol (3,2 mg) de sodio por ml. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que siguen una dieta baja en sodio.

### **3. Cómo usar Lutathera**

Hay normas estrictas sobre el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos. Lutathera se utilizará únicamente en áreas controladas especiales. Este medicamento sólo será manejado y administrado por personal entrenado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este medicamento y le informarán de sus acciones.

La dosis recomendada es de 7.400 MBq (Megabecquerel, unidad utilizada para expresar radiactividad) en una perfusión única, que se administra 4 veces, una vez cada 8 semanas.

#### **Administración de Lutathera y realización del procedimiento**

Lutathera se administra directamente en una vena.

Debido a la radiación que emite este medicamento, durante el procedimiento de administración deberá permanecer aislado de otros pacientes que no reciben el mismo tratamiento. El médico le informará cuando pueda abandonar el área controlada o el hospital.

Además de la administración de Lutathera, se le administrará una perfusión de aminoácidos para proteger sus riñones. Esto le podría producir náuseas y vómitos. Antes de iniciar el tratamiento también recibirá una inyección para reducir estos síntomas.

#### **Duración del procedimiento**

Su médico nuclear le informará de la duración habitual del procedimiento.

La perfusión del medicamento dura de 20 a 30 minutos, pero la duración del procedimiento de administración completo será de aproximadamente 5 horas.

#### **Supervisión del tratamiento**

El tratamiento con Lutathera puede afectar a las células sanguíneas, el hígado y los riñones (ver sección 4). Por consiguiente, el médico le pedirá que se someta a análisis de sangre regularmente para comprobar su aptitud para este tratamiento y para detectar cualquier efecto adverso lo antes posible. Basándose en los resultados, el médico puede decidir posponer o suspender su tratamiento con este medicamento, si fuera necesario.

#### **Después de la administración de Lutathera**

Se le solicitará que beba una cantidad suficiente de agua (1 vaso cada hora) que le permita orinar cada hora el día de la perfusión y el día siguiente, y que intente defecar cada día, con el fin de eliminar el medicamento de su organismo.

Como que se trata de un medicamento radiactivo, debe seguir las instrucciones que se describen a continuación para minimizar la exposición a la radiación de otras personas.

Tomando en consideración los conocimientos y experiencia actuales en este campo y las propiedades físicas y farmacéuticas del medicamento, se estima que los riesgos para la salud de sus familiares y del público en general son bajos. Sin embargo, deberá cumplir las siguientes normas para que la seguridad de otras personas sea la máxima. Estas normas son el resultado de muchos años de experiencia en el empleo de radiactividad en medicina, e incluyen recomendaciones publicadas por organizaciones internacionales.

#### Norma general

Debe evitar el contacto estrecho con las personas que conviven con usted e intentar mantener una distancia de al menos un metro durante 7 días después de haber recibido Lutathera.

#### Uso de inodoros

Los inodoros deben utilizarse en posición sentada, incluso los hombres. Es absolutamente necesario usar papel higiénico cada vez. También es importante lavarse las manos para evitar contaminar los tiradores de las puertas. Se recomienda encarecidamente defecar cada día y, si es necesario, utilizar un laxante. Además, beba con frecuencia e intente orinar cada hora, tanto el día que reciba el tratamiento y el día siguiente. Siga el consejo de su médico respecto a la cantidad de líquidos que debe beber.

### Contacto con niños y mujeres embarazadas

Se recomienda encarecidamente limitar el contacto con niños y mujeres embarazadas durante los 7 días siguientes a la administración.

### Pareja y personas del círculo familiar

Durante los 7 días siguientes a la administración de Lutathera:

- Duerman en camas separadas a una distancia de al menos 1 metro. Si su pareja está embarazada, prolongue este periodo a 15 días.

### Lactancia

La lactancia se debe suspender. Si es necesario el tratamiento con Lutathera durante la lactancia, se destetará al niño.

### Embarazo

La radiación ionizante es peligrosa para el feto, por lo que está contraindicado en el embarazo. Los hombres y mujeres en edad fértil deben abstenerse de procrear, utilizando métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 6 meses siguientes.

### Personas que necesitan asistencia suplementaria

Las personas que deben permanecer en cama o con movilidad reducida recibirán, preferiblemente, asistencia de un cuidador. Se recomienda que durante los 7 días siguientes a la administración, el cuidador utilice guantes desechables cuando asista al paciente en el baño. En caso de utilizar equipamiento médico especial como catéteres, cuñas para bolsas de colostomía, boquillas de agua o cualquier material que pueda estar contaminado por fluidos orgánicos, estos se vaciarán de inmediato en el inodoro y luego se limpiarán. Si alguien le ayuda a limpiar vómitos, sangre, orina o heces, deberá utilizar guantes de plástico, que luego se desecharán en una bolsa de basura de plástico específica (conforme a la recomendación que se muestra en la sección «Recomendaciones para el desecho» más abajo).

### Platos y accesorios del baño

Durante los 7 primeros días, tome las siguientes precauciones especiales:

- Tire todas las toallitas y/o papel higiénico al inodoro inmediatamente después de usarlos,
- Lávese bien las manos siempre que use el inodoro,
- Dúchese todos los días,
- Tire al inodoro los pañuelos de papel o cualquier otro material que contenga alguna sustancia de su cuerpo, tales como sangre, orina o heces. Las cosas que no se pueden tirar al inodoro, como compresas y apósitos, se pondrán en bolsas de basura de plástico específicas (conforme a la recomendación que se muestra en la sección «Recomendaciones para el desecho» más abajo).
- Lave la ropa interior, pijamas, sábanas y prendas de vestir que contengan sudor, sangre u orina por separado del resto de la colada de otras personas de su hogar, utilizando un ciclo de lavado estándar. No es necesario usar lejía ni realizar aclarados extra.

### Recomendaciones para el desecho

Guarde las bolsas de basura de plástico específicas separadas del resto de la basura. Mantenga las bolsas fuera del alcance de los niños y animales.

Un miembro del personal del hospital le comentará cómo y cuándo puede deshacerse de estas bolsas de basura. Es posible que se le solicite que lleve la bolsa al centro de tratamiento o que, transcurridos 70 días, pueda desecharla con el resto de la basura doméstica.

### Hospitalización y atención de urgencia

Si por alguna razón requiere asistencia médica de urgencia o una hospitalización no planeada en los 3 meses siguientes al tratamiento, debe informar a los médicos de la naturaleza, la fecha y la dosis de su tratamiento radiactivo. Para facilitar esta información, lleve siempre consigo el informe de alta.



## Viajes

Durante al menos 3 meses después del tratamiento, cuando viaje, lleve siempre consigo el informe de alta.

El médico nuclear le informará si es necesario que tome alguna precaución especial después de recibir este medicamento. Consulte con su médico nuclear si tiene alguna duda.

### **Si se le ha administrado más Lutathera del que debe**

Una sobredosis es poco probable, ya que sólo recibirá una dosis única de Lutathera controlada con precisión por el médico nuclear que supervise el procedimiento de administración. Sin embargo, en el caso de una sobredosis, recibirá el tratamiento adecuado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico nuclear que supervisa el procedimiento.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos de Lutathera están relacionados principalmente con la radiactividad.

El efecto adverso que se ha observado con mayor frecuencia en pacientes tratados con Lutathera es su efecto en la médula ósea. Esto puede conducir a un descenso de los diferentes tipos de células sanguíneas, principalmente, los glóbulos rojos (células responsables del transporte del oxígeno desde los pulmones hasta los diferentes órganos), las plaquetas (unas células especiales que ayudan a la sangre a coagularse) y otras células sanguíneas, como los glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones). Esto ocurre a muchos pacientes y con frecuencia es temporal. Sin embargo, en raras ocasiones el descenso de células sanguíneas puede ser de larga duración y/o permanente.

Como consecuencia, un descenso de los diferentes tipos de células sanguíneas puede ponerle en riesgo de sangrado, fatiga, dificultad para respirar e infección. Si le ocurre, su médico puede decidir posponer o suspender el tratamiento.

Otros efectos adversos son: náuseas y vómitos (normalmente durante las primeras 24 horas) y disminución del apetito.

Los posibles efectos adversos diferidos (> primeras 24 horas) de la radiación incluyen fatiga.

Asimismo, debido a la muerte y ruptura de las células malignas causada por el tratamiento, existe la posibilidad de que experimente una liberación excesiva de hormonas por parte de las células que aumentan o desencadenan los síntomas relacionados con el tumor neuroendocrino, como diarrea, enrojecimiento y sofocos, trastorno del latido cardiaco, dificultad respiratoria, etc. Si presentara dichos síntomas: informe a su médico inmediatamente, que le puede pedir que permanezca en el hospital bajo observación y administrarle tratamiento, si fuese necesario.

A continuación se muestra un resumen de los efectos adversos por orden de frecuencia:

### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Náuseas, vómitos, fatiga, descenso del recuento de plaquetas (trombocitopenia), descenso del recuento de glóbulos blancos (linfopenia), descenso del recuento de glóbulos rojos (anemia), disminución del apetito, descenso de los recuentos de todas las células sanguíneas (pancitopenia)

### **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Disminución del recuento de glóbulos blancos (leucopenia o neutropenia), dolor muscular, caída del cabello parcial y temporal (alopecia), distensión abdominal (sentirse hinchado), diarrea, mareo, reacción o hinchazón en el sitio de la inyección, alteración del sentido del gusto, dolor en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, elevación o descenso de la presión arterial, edema periférico, resultados alterados de los análisis de sangre de la función renal (aumento de creatinina), dolor abdominal (general y en la parte superior), estreñimiento, resultados alterados de los análisis de sangre de la función del hígado, enrojecimiento y sofocos, aumento de la concentración de azúcar en sangre, desmayo, insuficiencia renal (incluidas las lesiones agudas), deshidratación, ardor de estómago

(dispepsia), sangre en orina, resultados alterados de los análisis de orina (presencia de proteínas del suero), disminución de la función del tiroides, dificultad respiratoria, inflamación de estómago (gastritis), cantidad anormalmente elevada del pigmento de la bilis (bilirrubina) en sangre (hiperbilirrubinemia), resultados anormales en los análisis de sangre (hipomagnesemia e hiponatremia), síndrome pseudogripal, escalofríos, cáncer de la médula ósea (síndrome mielodisplásico), transfusión de sangre.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Dolor, dolor en la parte inferior del abdomen, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, acumulación anormal de líquido en el abdomen, obstrucción intestinal (especialmente en el íleo), dolor orofaríngeo, inflamación de la boca y los labios, sequedad bucal, disfunción olfatoria, función del páncreas anormal, inflamación aguda del páncreas, inflamación del colon, sangre en heces, heces negras, ansiedad, pulso rápido e irregular, palpitaciones, malestar torácico, conjuntivitis, trastornos oculares, sequedad de piel, sudoración excesiva y profusa, picor generalizado, púrpura trombocitopénica, hinchazón local y facial, hormigueo o parestesias (picazón, ardor, hormigueo o sensación de entumecimiento), alteración de la función cerebral debido a la enfermedad hepática, resultados anormales en los análisis de sangre (hipernatremia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, disminución de potasio, aumento de urea, aumento de hemoglobina glucosilada, disminución del hematocrito, presencia de catecolaminas, aumento de proteína C reactiva, aumento de creatinfosfoquinasa, aumento de lactato deshidrogenasa), disminución de la concentración de azúcar en sangre, flatulencia, resultados anormales de los análisis de orina (presencia de leucocitos), aumento de la concentración de hormona paratiroidea en sangre, proliferación anormal de leucocitos aguda o crónica, disolución o destrucción de células (síndrome de lisis tumoral), fiebre, erupción, palidez cutánea, frialdad periférica, trastornos del sueño (sensación de sueño), alucinaciones, incontinencia urinaria, ensanchamiento de los vasos sanguíneos, vértigo, malestar, alteraciones relacionadas con la desintegración del tumor, pérdida de peso, cáncer de la médula ósea (leucemia mieloide aguda), fallo de la médula ósea, inflamación de la vejiga urinaria (cistitis), muerte, ataque de corazón, neumonía, colección anormal de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural), aumento de la expectoración, alteración de las funciones renal o prerrenal, espasmos musculares, crisis carcinoide, sensación anormal, discapacidad física, desorientación, electrocardiograma anormal (prolongación QT), shock cardiogénico, hipotensión ortostática, flebitis, sensación de estrangulamiento, vómito de sangre, flujo anormal de bilis del hígado al duodeno (colestasis), daño o congestión hepáticos, acidez de la sangre y otros tejidos corporales anormalmente alta (acidosis metabólica), fractura de clavícula, se han notificado casos excepcionales de procedimientos quirúrgicos (polipectomía, implante de un stent, inserción de una sonda gastrointestinal, diálisis, drenaje de la cavidad abdominal y drenaje de un absceso).

Si experimenta efectos secundarios, consulte al médico nuclear. incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación:

**España:** Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:  
[www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Lutathera

No tendrá que almacenar este medicamento. Este medicamento se almacena bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones apropiadas. El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

La siguiente información está destinada únicamente al especialista.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD.

Conservar por debajo de 25 °C.

Mantener en el envase original para protegerse de la radiación.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Lutathera

- El principio activo es el lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida. Un ml de solución para perfusión contiene 370 MBq de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida en la fecha y hora de calibración.
- Los demás componentes son: ácido acético, acetato sódico, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Lutathera contiene sodio”).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Lutathera es una solución para perfusión incolora y transparente, que se suministra en un vial de vidrio incoloro cerrado con un tapón de goma y sellado con una cápsula de aluminio.

Un vial contiene un volumen de solución variable, de 20,5 a 25,0 ml, que corresponde a una actividad de 7400 MBq en la fecha y hora de perfusión.

El vial está encerrado dentro de un envase de plástico sellado y blindado con plomo.

### Titular de la autorización de comercialización

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630 Saint-Genis-Pouilly

Francia

### Fabricantes

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

España

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,  
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**  
Advanced Accelerator Applications  
Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

**CY, EL**  
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: + 30 22920 63900

**DE**  
Advanced Accelerator Applications Germany GmbH  
Tel: + 49 228 925 8830

**DK, EE, FI, NO, SE**  
SAM Nordic  
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

**ES**  
Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.  
Tel: + 34 97 660 0126

**IE/UK**  
Advanced Accelerator Applications UK Limited  
Tel: + 44 1761 404 277

**IT**  
Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l  
Tel: + 39 0125 561211

**PL**  
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.  
Tel: + 48 22 572 15 55

**PT**  
Advanced Accelerator Applications (Portugal),  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 211 212 018

**Este prospecto ha sido revisado en**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La ficha técnica completa de Lutathera se incluye como un documento separado en el envase del producto, con el objetivo de proporcionar a los profesionales sanitarios otra información científica y práctica adicional sobre la administración y el uso de este radiofármaco.

Por favor, consulte la ficha técnica.